Współpraca lekarza i farmaceuty w zakresie optymalizacji farmakoterapii w trakcie doustnego leczenia niepłodności u kobiet. Stan badań klinicznych oceniających skuteczności składników suplementów diety stosowanych w trakcie leczenia niepłodności

Łukasz Puchała¹, Paulina Malarkiewicz², Waldemar J. Grzegorzewski³

¹ Katedra Biologii Medycznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

² Katedra Ginekologii i Położnictwa, Wydział Lekarski, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

³ Katedra Fizjologii i Rozrodu Zwierząt, Wydział Biotechnologii, Uniwersytet Rzeszowski

Adres do korespondencji: Łukasz Puchała, Katedra Farmakologii i Toksykologii, Centrum Medycyny Eksperymentalnej, ul. Warszawska 30, 10-082 Olsztyn, e-mail: lukasz.puchala@uwm.edu.pl

Definicja i epidemiologia niepłodności jako jednostki chorobowej

Niepłodność jest definiowana przez WHO jako niemożność zajścia w ciążę pomimo regularnego współżycia płciowego (3–4 razy w tygodniu), utrzymywanego powyżej 12 miesięcy, bez stosowania jakichkolwiek środków zapobiegawczych. Jest to złożony problem zdrowotny dotyczący sfery fizycznej, jak i psychicznej pacjenta. Epidemiologia niepłodności nie jest w pełni dokładna i przedstawia wartości przybliżone, jednak źródła literaturowe podają, że około 1,5 mln polskich par zmagają się z niepłodnością [1].

Aby właściwie ocenić analizowane zjawisko, należy podkreślić, że płodność zależy od obojga partnerów, dlatego podzielić ją można na tzw. „męską” i „żeńską”, a pewna część przypadków zostaje określonych jako „nieznanego pochodzenia”.

Przyczyny niepłodności po stronie żeńskiej mogą być różnorodne. Wśród przyczyn wymieniane są infekcje, zaburzenia endokrynologiczne i ogólnoustrojowe, wady anatomiczne macicy i pochwy. Istotne w ocenie przyczyn są wady genetyczne, wiek i zwleknięcie z decyzją o macierzyństwie oraz narastająca częstotliwość występowania chorób

Cooperation between a doctor and a pharmacist in the field of optimization of pharmacotherapy during oral infertility treatment in women. Status of clinical trials evaluating effectiveness of the components of dietary supplements used during infertility treatment

Dietary supplements containing various substances are widely used by Polish patients, including infertility patients. Scientific evidence of the efficacy of selected substances in the treatment of infertility in women is based on animal experiments and a limited number of human clinical trials. It should be noted that the quality of scientific evidence resulting from their research character (e.g. blindness, number of patients participating in the study, multicentre research), and the interpretation of the results obtained may vary.

A particularly important aspect is the declarative content of substances in dietary supplements, which affects not only the quality of therapy but also the assessment of the clinical trial, and should not be neglected by patients and doctors.

Cooperation of pharmacists with doctors treating infertility in the scope of rational supplementation may not only protect the patient from unnecessary costs, but also prevent the use of measures reducing the effectiveness of treatment.

Keywords: pharmaceutical care, infertility, PCOS, L-carnitine, dietary supplements.

© Farm Pol, 2019, 75(3): 125–128

nowotworowych, ograniczająca płodność jatrogennie. Najczęściej natomiast obserwowanymi przyczynami niepłodności u kobiet są: zaburzenia owulacji, niedrożność jajowodów, zrosty macicy mniejszej, endometrioza, anomalie szyjkowo-maciczne [2].

Metody leczenia farmakologicznego stosowane do leczenia niepłodności u kobiet

Metody leczenia farmakologicznego przewidzianego do leczenia kobiet obejmują stosowanie leków doustnych oraz tych podawanych drogą pozajelitową. Pierwsza grupa obejmuje leki stosowane w indukcji owulacji o działaniu antyestrogenowym, takie jak kłomifen oraz letrozol. Warto zauważyć, że powyższe leki mogą zwiększać ryzyko wad wrodzonych u płodu [3].

Leki stosowane drogą pozajelitową to cząsteczki o charakterze hormonalnym: Folitropina alfa, Folitropina alfa w połączeniu z lutropiną, Folitropina beta, Urofolitropina, Koryfolitropina alfa, Menotropina, Tryptorelina oraz Cetoreliks.

Niniejsza analiza dotyczy zagadnień związanych z doustnym leczeniem farmakologicznym.

Charakterystyka preparatów stosowanych do suplementacji w czasie leczenia niepłodności

Nawet pobieżna analiza produktów dostępnych w aptekach internetowych, zwraca uwagę na wysoką cenę suplementów diety i innych produktów polecanych do leczenia niepłodności. Jest to czynnik, który wraz z brakiem kontroli nad jakością oraz sposobami dystrybucji, stanowi szczególnie niebezpieczną mieszankę okoliczności, w których sprowadzenie do obrotu leku sfalszowanego może okazać się wyjątkowo opłacalne i należy taki fakt intensywnie podkreślać jako ostrzeżenie dla pacjentów i lekarzy.

Należy w tym miejscu zwrócić uwagę na deklaracyjny charakter składu suplementów i wynikający z tego brak kontroli zawartości i trwałości preparatu. Problem wydaje się być zaniedbywany przez lekarzy i pacjentów stosujących preparaty w celu poprawy wyników leczenia, a wiedza farmaceuty w zakresie prawnych regulacji i różnic pomiędzy lekiem a suplementem jest niezaprzeczalnie dodatkową wartością, jaką wnosi on do zespołu specjalistów opiekujących się pacjentką w procesie leczenia. Możliwość zakupu takich produktów poza oficjalnym kanałem dystrybucji poszerza zakres wątpliwości wiążących się z samoleczeniem oraz związanym z ordynacją lekarską stosowaniem suplementów diety.

Suplementy diety do leczenia niepłodności zawierają liczne substancje, częstokroć o niespecyficznym, szerokim działaniu. Zawierają one witaminy, minerały, aminokwasy, przeciwutleniacze, L-karnitynę, wyciągi roślinne otrzymywane z wielu roślin. Istotną staje się ocena zasadności ich stosowania.

Stan badań klinicznych dotyczących suplementacji podczas leczenia niepłodności z zastosowaniem leków doustnych

Badania kliniczne dotyczące skuteczności suplementacji różnymi składnikami w trakcie leczenia kłomifenem lub letrozolem prowadzone były już kilka lat temu, a niektóre z nich trwają nadal. Należy zwrócić uwagę, że próby udowodnienia skuteczności niektórych związków w terapii ludzi trwają od niedawna, a poprzednie informacje dotyczące ich stosowania, częstokroć, opierały się jedynie na wynikach badań na zwierzętach.

Dostępne wyniki badań niektórych substancji przeprowadzone w pojedynczych ośrodkach na małej grupie pacjentek nie dają możliwości dobrej oceny skuteczności analizowanej procedury. Przykładem może być zakończone w marcu bieżącego roku badanie zatytułowane "Evaluation of the Clinical Outcome of Vitamin E as Adjuvant Therapy in Patients With Clomiphene Citrate Resistant Polycystic Ovary Syndrome" [4], które miało na celu określenie efektu wprowadzenia dodatkowej suplementacji witaminą E u pacjentek leczonych kłomifenem oraz metforminą z powodu zespołu policystycznych jajników (PCOS, ang. *polycystic ovary syndrome*). Jednoośrodkowe, niezaslepienie badanie obejmujące 60 pacjentek, zostało przeprowadzone z użyciem suplementu diety zawierającego tokoferol. Należy zaznaczyć, że wyniki uzyskane w tym badaniu będą mogły być łatwo podważone, głównie ze względu na jedynie deklaracyjną i niekontrolowaną zawartość tokoferolu w preparacie oraz uproszczony protokół badania.

Przeprowadzone badanie z udziałem 110 pacjentek leczonych z powodu niepłodności wywołanej zespołem policystycznych jajników, w jednym z egipskich szpitali, zakończone w 2013 r. [5], pozwoliło na wysunięcie wniosku o korzystnym wpływie suplementacji koenzymem Q-10 na efekty leczenia niepłodności. Potencjalne korzyści ze stosowania pojawiły się po stosowaniu 100 mg ubichinonu wraz z kłomifenem pomiędzy 2 i 6 dniem cyklu menstruacyjnego. Należy jednak podkreślić, że badanie dotyczyło pacjentek, u których stwierdzono oporność na leczenie kłomifenem w monoterapii i nie stanowi to dowodu na skuteczność takich preparatów w populacji ogólnej [6], dodatkowo

badana procedura z użyciem suplementu diety stawia wyniki w niekorzystnym świetle.

Zakończone w maju 2018 r. badanie zatytułowane „Effect of Adding Vitamin D Supplement to Clomiphene Citrate for Induction of Ovulation in Overweight Women With Polycystic Ovary Syndrome” [7], przeprowadzone na grupie 186 pacjentek egipskiego szpitala, zostało potrójnie zaślepione, a zastosowano w nim placebo jako komparatora do analizowanej terapii obejmującej preparat witaminy D o zawartości 10 tys. j.m. cholecalciferolu, dawkowanego 2 razy w tygodniu, jako uzupełnienie standardowej terapii kłomifenem. Nie są jeszcze dostępne jego wyniki, ale zwraca uwagę dobre zaplanowanie protokołu badania. Szeroki zakres aktywności metabolicznej witaminy D pozwala oczekiwać pozytywnych efektów terapii, jednocześnie wskazuje na brak potrzeby stosowania kosztownych preparatów reklamowanych jako panaceum na problemy z płodnością, w sytuacji gdy szeroko dostępna, wysokiej jakości, oferta preparatów o charakterze leku jest w stanie je doskonale zastąpić.

Interesujący i złożony mechanizm działania L-karnityny, polegający z jednej strony na wytwarzaniu energii w oocytach, oraz ograniczanie działania wolnych rodników w obrębie komórek rozrodczych, oraz pośrednio poprzez wpływ na oś podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalną [8], jest przyczyną szerokiego zainteresowania badaczy zastosowaniem jej w leczeniu niepłodności u kobiet. Liczne badania na modelach zwierzęcych poprzedziły badania kliniczne, z których kilka zasługuje na uwagę, szczególnie, że część z nich zakończyła się w ciągu ostatniego roku.

Bardzo dobrze zaprojektowane badanie 4 fazy „Adding L-carnitine in Clomiphene Resistant PCO Improves the Quality of Ovulation and the Pregnancy Outcome, a Randomized Clinical Trial”, poczwórnie zaślepione (na poziomie uczestnika, opiekuna, badacza, oceniającego wyniki), obejmowało podawanie 1 grama L-karnityny 3 razy dziennie od 1 do 12 dnia cyklu menstruacyjnego. Wyniki opublikowane w 2014 r. wskazują [9], że dodanie L-karnityny podczas leczenia pacjentek z PCOS opornych na leczenie kłomifenem nie tylko poprawiło wskaźnik owulacji i wskaźnik ciąży przy akceptowalnej tolerancji leczenia, ale także poprawiło profil lipidowy pacjenta i wskaźnik masy ciała. Próba potwierdzenia wyników została podjęta w jednoośrodkowym badaniu klinicznym zakończonym w 2018 r., zatytułowanym „L Carnitine and Clomiphene Citrate for Induction of Ovulation in Women With Polycystic Ovary Syndrome”, które obejmowało 106 pacjentek leczonych kłomifenem z powodu PCOS i obejmowało podawanie 3 razy dziennie 1 grama L-karnityny do

standardowej terapii. Zwraca uwagę dobrze metodologicznie przygotowana próba potwierdzenia poprzednich wyników w innej populacji, co jest wymagane dla potwierdzenia skuteczności danej procedury medycznej.

Podobne, zakończone w 2018 r. badanie „Adding L-Carnitine to Clomiphene Citrate for Induction of Ovulation in Women With Polycystic Ovary Syndrome” [10], poczwórnie zaślepione, obejmujące 150 osób, zostało zaprojektowane z użyciem placebo, co należy uznać za czynnik dodatkowo podnoszący wiarygodność uzyskanych wyników, dobrze uzupełniające poziom wiedzy na podstawie dotychczasowych wyników badań.

Opublikowane przez El Sharkvy [11] w lutym 2019 r. wyniki, poczwórnie zaślepionego badania obejmującego 280 pacjentek, wskazują jako zasadne użycie L-karnityny do leczenia niepłodności u pacjentek z opornym na leczenie kłomifenem PCOS, leczonych dodatkowo metforminą.

Powyższe informacje wskazują na zasadność rozważania suplementacji L-karnityną pacjentek stosujących kłomifen, w celu leczenia niepłodności wynikającej z PCOS. Otwartą kwestią pozostaje brak preparatu o charakterze leku, który zawierałby omawianą substancję, co zmusza do stosowania suplementów. Jakkolwiek, niewłaściwym jest uważać wszystkie suplementy diety za produkty bezwartościowe, należy jednak z całą stanowczością podkreślić deklaracyjną zawartość i brak kontroli nad zawartością i trwałością produktu.

Pewne substancje, pomimo obecności badań, mają słabe dowody na skuteczność w leczeniu. Przykładem może być analiza podsumowująca doniesienia dotyczące stosowania inozytolu [12] w omawianym wskazaniu.

Znaczące zainteresowanie pacjentów terapiami opartymi na naturalnych składnikach wiąże się bezpośrednio z korzystaniem z licznych preparatów ziołowych. Pojedyncze badania i doniesienia dotyczące oceny skuteczności wybranych surowców i przetworów ziołowych [13], wykonywanych z gatunków pochodzących z całego świata roślin, wprowadzają jednak zamęt i utrudniają wybór preparatu w oparciu o rzeczywistą wartość.

Należy zwrócić szczególną uwagę na badania negatywne, wskazujące na brak aktywności, lub nawet szkodliwe działanie niektórych substancji. Stanowią one cenne dowody naukowe oraz wskazują na rzetelność badań przeprowadzonych we właściwej metodologii. Niektóre z badań wskazują na niekorzystne i szkodliwe działanie suplementacji z użyciem składników pochodzenia naturalnego.

W renomowanym czasopiśmie Lancet w 2015 r. opublikowano podsumowanie dużego wieloośrodkowego badania klinicznego przeprowadzonego w Chinach, polegającego na porównaniu

skuteczności berberyny (grupa 1), letrozolu w połączeniu z berberyną (grupa 2) oraz letrozolu (grupa 3) w leczeniu niepłodności spowodowanej PCOS [14]. Zaobserwowano, że najmniejsza efektywność mierzona odsetkiem ciąży w grupie pacjentek wystąpiła w grupie 1, a dodatek berberyny do letrozolu w najlepszym przypadku nie wpływa na wyniki leczenia, narażając jednak pacjentki na działania uboczne berberyny, obejmujące zaparcia i wymioty. Jest to wymowny przykład, że niewłaściwe stosowanie preparatów pochodzenia roślinnego może mieć działanie szkodliwe nie tylko w zakresie ograniczenia skuteczności, ale także naraża na działania uboczne. Jest ważny sygnał, wskazujący jak dużą rolę może odegrać farmaceuta prowadzący opieką farmaceutyczną i współpracujący z lekarzem, w celu ograniczenia błędów wynikających z samoleczenia.

Wnioski

Jedynie nieliczne substancje stosowane w suplementach diety, przeznaczonych do leczenia niepłodności, mają choćby częściowo udowodnione działanie lecznicze, a najlepiej pod tym względem została przebadana L-karnityna.

W analizie podkreślono niekorzystny wpływ suplementacji ekstraktem zawierającym berberynę na efektywność terapii letrozolem. Jest to znamienny przykład nie tylko braku efektywności, ale wręcz niekorzystnego działania nieodpowiedzialnie stosowanej suplementacji lekami ziołowymi, szczególnie że preparaty ziołowe uchodzą wśród pacjentów za nieszkodliwe.

Rolą farmaceuty-aptekarza jest uświadomienie pacjentki lub jej bliskich, że stosowanie uchodzących za bezpieczne leków ziołowych, w szczególności produkowanych poza Polską, a przez to posiadających niepełne lub w obcym języku (np. chiński) oznaczenia dotyczące zawartości, wiąże się z ryzykiem, gdyż mogą one zawierać składniki obniżające skuteczność leczenia.

Rola farmaceuty-aptekarza w zespole terapeutycznym polega m.in. na zapewnieniu preparatów o wysokiej jakości, w miarę możliwości o charakterze leku. Jest to rola niezaniechanialna i istotna z punktu widzenia efektywności leczenia, gdyż

samodzielny wybór suplementów przez pacjentkę naraża ją na ryzyko nieskutecznej lub szkodliwej terapii

Odpowiedzialne aptekarstwo nastawione na budowanie długotrwałej relacji z pacjentem, daje możliwość zaoferowania innych preparatów zawierających poszukiwane substancje aktywne, które nie są reklamowane jako leki na niepłodność. Stawianie wiedzy i doświadczenia przeciw silnej informacji marketingowej związanej z reklamą jest trudnym i niewdzięcznym, ale ważnym elementem opieki farmaceutycznej, który będzie budować pozycję zawodu oraz osobisty obraz aptekarza.

Otrzymano: 2019.03.20 · Zaakceptowano: 2019.03.26

Piśmiennictwo

1. Radwan J.: Epidemiologia niepłodności. W: Niepłodność i rozród wspomagany. Red. Radwan J., Wolczyński S., Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne 2011: 11–14.
2. Radwana J., Wolczyński S.: Niepłodność i rozród wspomagany, Wyd. 1, Poznań, Termedia 2011.
3. Davies M.J., Moore V.M., Willson K.J., Van Essen P., Priest K., Scott H. et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2012, 366: 1803–1813.
4. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/archive/NCT03674385> (dostęp: 19.03.2019).
5. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/archive/NCT01910766> (dostęp: 19.03.2019).
6. El Refaey A., Selem A., Badawy A.: Combined coenzyme Q10 and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2014 Jul; 29(1):119–124.
7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03396380> (dostęp: 19.03.2019).
8. Agarwal A., Sengupta P., Durairajanayagam D.: Role of L-carnitine in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018, 16: 5.
9. Ismail A.M., Hamed A.H., Saso S., Thabet H.H.: Adding L-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the quality of ovulation and the pregnancy rate. A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Sep, 180:148–52.
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03630341> (dostęp: 19.03.2019).
11. El Sharkwy I., Sharaf El-Din M.: L-Carnitine plus metformin in clomiphene-resistant obese PCOS women, reproductive and metabolic effects: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019 Feb 26: 1–5.
12. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Jordan V., Hodgson R., Farquhar C.: Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Dec 20; 12: CD012378.
13. Shahin A.Y., Mohammed S.A.: Adding the phytoestrogen *Cimicifuga racemosa* to clomiphene induction cycles with timed intercourse in polycystic ovary syndrome improves cycle outcomes and pregnancy rates – a randomized trial. *Gynecol Endocrinol.* 2014, 30(7): 505–510.
14. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)006510/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)006510/fulltext) (dostęp: 19.03.2019).